

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP04/8654

**BEST AVAILABLE COPY**

REC'D 15 JUL 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 33 588.9

Anmeldetag:

24. Juli 2003

Anmelder/Inhaber:

Degussa AG, 40474 Düsseldorf/DE

Bezeichnung:Verfahren zur Hydrierung aromatischer
Verbindungen**IPC:**

C 07 B, B 01 J, C 07 C

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

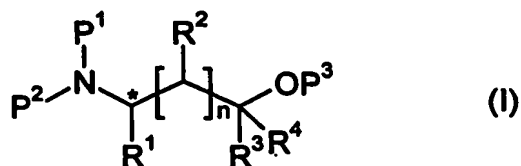
München, den 26. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Agurks

Verfahren zur Hydrierung aromatischer Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hydrierung von aromatischen bzw. heteroaromatischen Verbindungen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf die Hydrierung von aromatischen Verbindungen wie (I)



in Gegenwart eines Platin-Rhodium-Mischkatalysators.

Die Hydrierung von aromatischen Verbindungen ist eine Standardreaktion der organischen Chemie und die resultierenden Produkte werden in einer Vielzahl von Produkten kommerziell verwertet.

Kernhydrierte Aminosäuren und deren Derivate z.B. sind als strukturelle Mimetika der natürlichen Aminosäuren Valin und Isoleucin interessante Bausteine in der Peptidchemie (J. Med. Chem. 1993, 36, 166; Coll. Czech. Chem. Commun. 1984, 49, 712; Coll. Czech. Chem. Commun. 1966, 31, 4563; Synthetic Communications, 1978, 8, 345) und Bestandteil einer Reihe von Wirkstoffen, insbesondere von Renin- (z.B. WO 91/07430, EP 438311 und EP 427939) und Thrombin-Inhibitoren (z.B. Melagatran und Ximelagatran, Drugs of the Future 2001, 26, 1155). Es gibt daher ein entsprechend großes Interesse an der kostengünstigen Herstellung solcher Aminosäuren im industriellen Maßstab.

Eine Möglichkeit zur Herstellung dieser Verbindungen ist die Hydrierung entsprechender aromatischer Vorläufer, von denen eine ganze Reihe in enantiomerenreiner Form (z.B. Phenylalanin, Phenylglycin und Tyrosin) preisgünstig zur Verfügung stehen. Während jedoch die Hydrierung von einfachen, unsubstituierten aromatischen

Kohlenwasserstoffen zu den entsprechenden gesättigten Verbindungen unter Druck in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators relativ problemlos erfolgt, ist die Hydrierung von substituierten Aromaten dagegen wesentlich
5 schwieriger. Hier kann es zu Nebenreaktionen wie z.B. einer hydrogenolytischen Abspaltung von Substituenten kommen, insbesondere bei Verwendung von Palladium- und Platin-Katalysatoren (Synthetic Communications, 1999, 29, 4327).
10 Eingehende Untersuchungen der Reaktionen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen sind daher in vielen dieser Fälle notwendig (J. Org. Chem., 1958, 23, 276; Org. Syn., 1947, 27, 21).

Ein zusätzliches Problem tritt auf, wenn der Substituent ein asymmetrisches C-Atom trägt (insbesondere wenn dieses
15 sich in benzyllischer Position befindet), da immer die Gefahr der teilweisen Razemisierung besteht (Synthetic Communications, 1978, 8, 345; EP 0823416). Die razemisierungsfreie Hydrierung von z.B. Phenylglycin zum Cyclohexylglycin ist daher eine besonders kritische
20 Reaktion.

Mehrere Verfahren zur Hydrierung von Phenylglycin, Phenylalanin und anderer Aminosäuren mit aromatischen Substituenten sind in der Literatur beschrieben. Als Katalysatoren wurden dabei Palladium, PtO_2 (Adam's Katalysator), Platin, Ruthenium und Rhodium eingesetzt.

Die Hydrierung von Phenylglycin mit $Pd(OH)_2$ (Synthetic Communications, 1978, 8, 345) liefert jedoch infolge der als Nebenreaktion auftretenden hydrogenolytischen Abspaltung der benzyllischen Aminogruppe nur mäßige
30 Ausbeuten. Außerdem war das so hergestellte Cyclohexylglycin teilweise razemisiert.

Die Verwendung von PtO_2 als Hydrierkatalysator ist in einer ganzen Reihe von Publikationen beschrieben. In den meisten Fällen (US 4788322; J. Org. Chem., 1988, 53, 873; TH 1992,
35 48, 307; THL 1996, 37, 1961; TH 1998, 54, 5545) wurde

jedoch nur Phenylalanin hydriert, so dass eine Aussage über die Razemisierung in benzyllischer Position nicht getroffen werden kann. In zwei Fällen ist auch Phenylglycin (J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 363; Chem. Berichte 1986, 119, 2191) als Edukt beschrieben. Zumindest im zweiten Fall ist eine
5 teilweise Racemisierung des Produktes aufgrund der Drehwertangaben wahrscheinlich. Weitere Nachteile dieser Methode sind die relativ langen Hydrierzeiten (18 h) und die Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel, da dieses
10 die Isolierung der Produkte erschwert.

Auch Platin selbst wurde als Katalysator eingesetzt (J. Chem. Soc. C, 1968, 531; THL, 1991, 32, 3623), allerdings ist hier ausschließlich die Hydrierung von Phenylalanin beschrieben, so dass wiederum keine Aussage über eine
15 eventuelle Racemisierung erfolgen kann. Zudem finden sich keine Angaben über Ausbeuten, notwendige Drücke, Reaktionstemperatur und Reaktionszeiten. Aufgrund der Angaben in Synthetic Communications, 1999, 29, 4332 muss jedoch angenommen werden, dass diese Hydrierungen nicht
20 besonders vorteilhaft verlaufen.

Das Patent EP 0823416 beschreibt die Verwendung eines Ruthenium-Katalysators für die Hydrierung von Phenylglycin und Phenylalanin, jedoch sind die Ausbeuten mit 65% mäßig und für den technischen Maßstab inakzeptabel.

Schließlich wurden auch Rhodium-Katalysatoren für die Hydrierung von Phenylglycin eingesetzt (Synthetic Communications, 1999, 29, 4327). Allerdings sind hier die Hydrierzeiten (40 h) trotz der Verwendung von mehr als 10-Gew.-% Katalysator sehr lang. Ein großer Nachteil des hier
30 beschriebenen reinen Rhodiumkatalysators (5% Rh/C) ist zudem der hohe Preis des Rhodiums, welches von den hier erwähnten Edelmetallen das mit Abstand teuerste ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Angabe eines weiteren Verfahrens zur Hydrierung der aromatischen
35 Reste von Verbindungen der Formel (I) anzugeben, welches

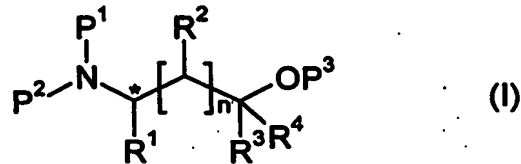
die oben genannten Nachteile der Verfahren des Standes der Technik insbesondere im Hinblick auf Ausbeute und Razemisierungsgefahr unterbinden hilft. Darüber hinaus sollte dieses Verfahren auch im technischen Maßstab
5 anwendbar sein, d.h. im Hinblick auf ökonomische wie ökologische Gesichtspunkte besonders vorteilhaft arbeiten.

Diese und weitere nicht näher spezifizierte, sich jedoch aus dem Stand der Technik in naheliegender Weise ableitende Aufgaben werden durch ein Verfahren mit dem kennzeichnenden
10 Teil des Anspruchs 1 gelöst. Anspruch 2 ist auf die Hydrierung von bestimmten aromatischen Verbindungen beschränkt. Die abhängigen Ansprüche 3 bis 9 beziehen sich auf bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens.

15 Dadurch, dass man in einem Verfahren zur Hydrierung aliphatisch substituierter aromatischer oder heteroaromatischer Verbindungen, welche ein asymmetrisches C-Atom besitzen, die Hydrierung in Gegenwart eines Platin-Rhodium-Mischkatalysators durchführt, gelangt man völlig
20 überraschend, dafür aber nicht minder vorteilhaft und erfindungsgemäß besonders einfach zur Lösung der gestellten Aufgaben. Der vorgeschlagene Katalysatoreinsatz führt bei dem erfindungsgemäßen Gebrauch zu einem fast völlig razemisierungsfreien Hydrierprodukt. Die Ausbeuten liegen mit zum Teil weit über 94% am oberen Ende des technisch machbaren. Dies dokumentiert, dass die Bildung von Nebenprodukten entsprechend gehemmt ist. Ein weiterer
Vorteil ist in der Tatsache zu sehen, dass die eigentliche Hydrierung in ausgesprochen kurzen Zeiträumen von ca. 6 bis
30 8 h erledigt ist, was die für den technischen Maßstab besonders kritische Raum-/Zeitausbeute vorteilhaft erhöhen hilft.

Bevorzugt sind solche aromatischen oder heteroaromatischen Verbindungen, die das asymmetrische Zentrum in benzyllischer
35 Position aufweisen.

In einem zweiten Aspekt bezieht sich die Erfindung insbesondere auf ein Verfahren zur Hydrierung des aromatischen Kerns von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

worin

$n = 0, 1, 2$ sein kann

R^1 unsubstituierte oder substituierte $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl, $(\text{C}_7 - \text{C}_{19})$ -Aralkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aralkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl, $(\text{C}_3 - \text{C}_{18})$ -Heteroaryl, $(\text{C}_4 - \text{C}_{19})$ -Heteroaralkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_3 - \text{C}_{18})$ -Heteroaryl repräsentiert,

R^2 bedeuten H, OH, $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ -Alkoxyalkyl, $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl, $(\text{C}_7 - \text{C}_{19})$ -Aralkyl, $(\text{C}_3 - \text{C}_{18})$ -Heteroaryl, $(\text{C}_4 - \text{C}_{19})$ -Heteroaralkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_3 - \text{C}_{18})$ -Heteroaryl, $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl,

R^3 bzw. R^4 bedeuten zusammen eine =O-Funktion oder H, $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl, $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl,

P^1 und P^2 stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe oder zusammen für eine bifunktionelle Aminoschutzgruppe,

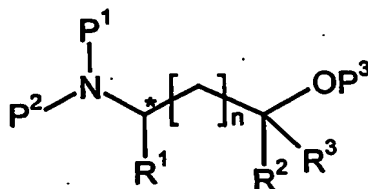
P^3 repräsentiert Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe bzw. Carboxyschutzgruppe und

das mit * gekennzeichnete C-Atom ein asymmetrisches ist, wobei diese Hydrierung in Gegenwart eines Platin-Rhodium-Mischkatalysators durchgeführt wird. Bei den hier angesprochenen Verbindungen stellen sich bei der erfindungsgemäßen Hydrierung gleiche Vorteile ein, wie

weiter oben beschrieben. Als Edukt können alle dem Fachmann geläufigen natürlichen

und unnatürlichen aromatischen Aminosäuren, insbesondere α - und β -Aminosäuren, bzw. die sich hiervon durch Reduktion der Carboxylfunktion ergebenden Aminoalkohole erfindungsgemäß herangezogen werden. Beispiele für natürliche Aminosäuren finden sich in Bayer-Walter Lehrbuch der organischen Chemie, 1991, S. Hirzel Verlag, 22. Auflage, S. 822ff. Bevorzugte unnatürlich Aminosäuren sind in DE19903268 genannt.

Die Aminosäuren können in geschützter oder ungeschützter Form in die Reaktion eingesetzt werden. Als Schutzgruppen kommen bevorzugt solche in Frage, die sich gegenüber der Hydrierung als inert erweisen. Eine Aufzählung gängiger Aminosäureschutzgruppe wird bei Green et al. (Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons, 1981) gegeben. Als bevorzugt einzusetzende Aminoschutzgruppen können dienen: Acetyl, MoC, EOC, Formyl, tert-Butyloxycarbonyl. Beispiele für Carboxylschutzgruppen bzw. Hydroxyschutzgruppen können ebenfalls Green et al. entnommen werden. Es sind dies insbesondere Ester wie z.B. Benzyl-, tert-Butyl-, Ethyl- und Methylester. In Bezug auf die Hydroxyschutzgruppe kommen Ether in Frage wie: tert-Butyl, Methyl, Methoxymethyl oder Acylschutzgruppen wie Formyl oder Acetyl. Die geschützten Derivate der aromatischen Aminosäuren können auf einfache Weise aus den freien Aminosäuren mit Standardmethoden hergestellt werden (Houben-Weyl Band XV/1, 1974, Georg Thieme Verlag). Bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel II.



(II)

worin

30 $n = 0, 1$ ist,

R^1 unsubstituierte oder substituierte (C_6-C_{18}) -Aryl-,
 (C_7-C_{19}) -Aralkyl-, $((C_1-C_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - (C_6-C_{18}) -Aryl-reste
repräsentiert,

R^2 bzw. R^3 H oder zusammen =O sind,

5 P^1 und P^2 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine
Aminoschutzgruppe oder zusammen für eine bifunktionelle
Aminoschutzgruppe stehen,

P^3 Wasserstoff, eine Hydroxyschutzgruppe oder eine
Carboxylschutzgruppe repräsentiert und

10 das mit * gekennzeichnete C-Atom ein asymmetrisches ist,
in die erfindungsgemäße Reaktion eingesetzt. Beispiele
hierfür sind L-Phenylalanin, D-Phenylalanin, L-
Phenylglycin, D-Phenylglycin, L-Tyrosin und D-Tyrosin.

Prinzipiell ist der Fachmann frei in der Wahl der relativen
15 Zusammensetzung des Hydrierkatalysators. Er wird sich hier
von operativen Ergebnissen und den Stoffeinsatzkosten
leiten lassen. Die optimale Zusammensetzung kann dann durch
Routineexperimente ermittelt werden. Bevorzugt ist ein
Verfahren, bei dem im Katalysator ein Verhältnis von Platin
20 zu Rhodium zwischen 20:1 bis 1:1 (w/w) eingesetzt wird.
Ganz besonders bevorzugt liegt das Verhältnis bei 10:1 bis
2:1, äußerst bevorzugt bei 5:1 bis 3:1 (w/w).

Die einzusetzende Katalysatormenge kann vom Fachmann frei
gewählt werden. Auch hier erfolgt die Orientierung an der
5 Optimierung der Reaktion in Bezug auf ökonomische
Gesichtspunkte. Vorzugsweise kommt der Katalysator in einer
Menge von 0,1 bis 20 Gew.-% bezogen auf die zu hydrierende
Verbindung zum Einsatz. Ganz bevorzugt liegt die Menge bei
1 bis 15, äußerst bevorzugt zwischen 2 und 10 Gew.-%.

30 Vorteilhafterweise wird der Katalysator in geträgertem
Zustand eingesetzt. D.h., dass der Katalysator auf einem
Trägermaterial adsorbiert vorliegt. Als Trägermaterialien
können alle dem Fachmann für diesen Zweck in Frage
kommenden Verbindungen dienen. Eine Auflistung geeigneter
35 Materialien bietet Ullmann's Encyclopedia of Industrial
Chemistry, Volume A5, VCH, 1986, S. 347ff und dort zitierte

Literatur sowie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 4/2, S. 146 ff. Von diesen sind Aktivkohle bzw. Aluminiumoxid besonders hervorzuheben.

Die eingesetzten Platin-Rhodium-Katalysatoren können
5 zwischen 1 und 10-Gew.-% Edelmetall (bezogen auf das Trägermaterial) enthalten, besonders bevorzugt sind 4-6 Gew.-%.

Die erfindungsgemäße Hydrierung kann in dem Fachmann für diesen Zweck in Frage kommenden Lösungsmitteln durchgeführt
10 werden. Dieses sind insbesondere solche, die sich bzgl. der Hydrierung als inert erweisen und Edukte wie Produkte in ausreichendem Maße lösen. Bevorzugt führt man die Hydrierung in Gegenwart von Lösungsmitteln ausgewählt aus der Gruppe Wasser, Alkohole, Ether oder Gemische derselben
15 durch. Bei der Hydrierung von ungeschützten oder nur Amino- oder nur Hydroxy/Carboxyl-geschützten aromatischen Aminosäuren kann es vorteilhaft sein, mindestens 1 Äquivalent einer Base (für ungeschützte oder nur N-geschützte Aminosäuren) oder 1 Äquivalent einer Säure (für
20 ungeschützte oder nur Hydroxy/Carboxyl-geschützte Aminosäuren) zuzusetzen. Beispiele für dabei zum Einsatz kommende Basen sind NaOH, KOH, NH_3 oder Aminbasen wie Triethylamin. Beispiele für Säuren sind HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 , Essigsäure und Trifluoressigsäure.

Der Wasserstoffdruck, der bei der Reaktion zugegen sein soll, kann vom Fachmann frei gewählt werden, je nach
Schnelligkeit der Hydrierung oder eventuell im zu hydrierenden Substrat vorhandenen hydriergefährdeten funktionellen Gruppen. Die Hydrierung wird vorzugsweise bei
30 Wasserstoffdrücken zwischen 1 und 100 bar durchgeführt. Weiter bevorzugt sind Drücke zwischen 5 und 15 bar, um eine entsprechend schnelle Hydrierung zu gewährleisten.

Die Temperaturen während der Hydrierung sollten im für den Fachmann normal erscheinenden Bereich liegen. Bevorzugt ist
35 eine Temperatur von 10°C bis 150°C . Ganz besonders bevorzugt wird zwischen 30°C und 80°C gearbeitet.

Werden im vorliegenden Verfahren enantiomerenangereicherte Substrate eingesetzt, so erfolgt die Hydrierung sehr stereokonservativ. Der Razemisierungsgrad liegt in der Regel bei <10%, vorzugsweise <5%, mehr bevorzugt bei <4% und ganz besonders bevorzugt bei <3%. In einer äußerst bevorzugten Ausführungsform kann die Razemisierung während der Reaktion <2% und sogar <1% und darunter betragen.

Beim gegenständlichen Verfahren geht man vorzugsweise dergestalt vor, dass man die zu hydrierende Verbindung in dem entsprechenden Lösungsmittel löst, den Katalysator zusetzt und in einem geeigneten Apparat den vorher inertisierten Gasraum mit Wasserstoff bei einem bestimmten Druck beschickt. Die gerührte Suspension ist in der Regel in 6 bis 8 h fertighydriert. Die Ausbeuten betragen nahe 100% und der Razemisierungsgrad auch bei gefährdeten Substraten (Phenylglycin) weniger als 0,5%. Gerade die Kopplung der Möglichkeit, dass teure Rhodium in geringsten Mengen einsetzen zu können, gekoppelt mit der wider Erwarten schnellen Hydrierung bei optimalen Ausbeuten und Enantiomerenanreicherungen des Produkts führen zu einer Sonderstellung dieser Hydrierkatalysatoren für die erfindungsgemäße Reaktion, die sich erfinderisch klar von den Verfahren des Standes abhebt. Darüber hinaus lassen sich die eingesetzten Katalysatoren sehr gut rezyklieren und ohne Aktivitätsverlust erneut in die Reaktion einsetzen. Dies hilft weiterhin teure Einsatzkosten sparen, da pro Menge Substrat im Schnitt weniger Katalysator eingesetzt werden muss.

Als (C₁-C₈)-Alkylreste sind anzusehen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl samt aller ihrer Bindungsisomeren. Diese können mit einem oder mehreren Hal, OH, NH₂, NHR² oder N(R²)₂-Resten substituiert sein.

Der Rest (C_1-C_8) -Alkoxy entspricht dem Rest (C_1-C_8) -Alkyl mit der Maßgabe, dass dieser über ein Sauerstoffatom an das Molekül gebunden ist.

Als (C_2-C_8) -Alkoxyalkyl sind Reste gemeint, bei denen die Alkylkette durch mindestens eine Sauerstofffunktion unterbrochen ist, wobei nicht zwei Sauerstoffatome miteinander verbunden sein können. Die Anzahl der Kohlenstoffatome gibt die Gesamtzahl der im Rest enthaltenen Kohlenstoffatome an.

Unter (C_3-C_8) -Cycloalkyl versteht man Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bzw. Cycloheptylreste etc. Diese können mit einem oder mehreren Halogenen und/oder N-, O-, P-, S-, Si-atomhaltige Reste substituiert sein und/oder N-, O-, P-, S-Atome im Ring aufweisen, wie z. B. 1-, 2-, 3-, 4-Piperidyl, 1-, 2-, 3-Pyrrolidinyll, 2-, 3-Tetrahydrofuryl, 2-, 3-, 4-Morpholinyl.

Ein (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -Alkylrest bezeichnet einen wie oben dargestellten Cycloalkylrest, welcher über einen wie oben angegebenen Alkylrest an das Molekül gebunden ist.

(C_1-C_8) -Acyloxy bedeutet im Rahmen der Erfindung einen wie oben definierten Alkylrest mit max. 8 C-Atomen, welcher über eine COO-Funktion an das Molekül gebunden ist.

(C_1-C_8) -Acyl bedeutet im Rahmen der Erfindung einen wie oben definierten Alkylrest mit max. 8 C-Atomen, welcher über eine CO-Funktion an das Molekül gebunden ist.

Unter einem (C_6-C_{18}) -Arylrest wird ein aromatischer Rest mit 6 bis 18 C-Atomen verstanden. Insbesondere zählen hierzu Verbindungen wie Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl-, Biphenylreste oder an das betreffende Molekül annellierte Systeme der vorbeschriebenen Art, wie z.B. Indenylsysteme, welche ggf. mit Hal, (C_1-C_8) -Alkoxy, (C_1-C_8) -Acyl, (C_1-C_8) -Acyloxy substituiert sein können.

Ein (C₇-C₁₉)-Aralkylrest ist ein über einen (C₁-C₈)-Alkylrest an das Molekül gebundener (C₆-C₁₈)-Arylrest.

5 Ein (C₃-C₁₈)-Heteroarylrest bezeichnet im Rahmen der Erfindung ein fünf-, sechs- oder siebengliedriges aromatisches Ringsystem aus 3 bis 18 C-Atomen, welches Heteroatome wie z. B. Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel im Ring aufweist. Als solche Heteroaromaten werden insbesondere Reste angesehen, wie 1-, 2-, 3-Furyl, wie 1-, 10 2-, 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 3-Thienyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-Indolyl, 3-, 4-, 5-Pyrazolyl, 2-, 4-, 5-Imidazolyl, Acridinyl, Chinolinyl, Phenanthridinyl, 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinyl.

15 Unter einem (C₄-C₁₉)-Heteroaralkyl wird ein dem (C₇-C₁₉)-Aralkylrest entsprechendes heteroaromatisches System verstanden.

Als Halogene (Hal) kommen Fluor, Chlor, Brom und Iod in Frage.

20 Der Ausdruck „aromatisch“ oder „heteroaromatisch“ ist wie vom allgemeinen Fachmann gemeint zu verstehen. Definitionen finden sich in z.B. in Bayer-Walter Lehrbuch der organischen Chemie, 1991, S. Hirzel Verlag, 22. Auflage, S. 469ff. sowie S. 656 oder S. 704ff.

25 Unter dem Begriff enantiomerenangereichert oder Enantiomerenüberschuß wird im Rahmen der Erfindung der Anteil eines Enantiomers im Gemisch mit seiner optischen Antipode in einem Bereich von >50 % und <100 % verstanden. Der ee-Wert berechnet sich wie folgt:

$$([\text{Enantiomer1}] - [\text{Enantiomer2}]) / ([\text{Enantiomer1}] + [\text{Enantiomer2}]) = \text{ee-Wert}$$

30 Die dargestellten Strukturen beziehen sich auf alle möglichen Diastereomere und bezüglich eines Diastereomers auf die darunter fallenden möglichen zwei Enantiomere der in Frage stehenden Verbindung (R- oder S-; D- oder L-).

Experimentelle Beispiele:

Beispiel 1:

Herstellung von D-Cyclohexylglycin

100 g (661.5 mmol) D-Phenylglycin werden in 890 ml VE-
5 Wasser, 290 ml Isopropanol und 66.7 ml (802 mmol) 37 %-iger
Salzsäure gelöst bzw. suspendiert. Nach Zugabe von 10 g des
Pt/Rh-Katalysators 4 % Pt + 1 % Rh auf Aktivkohle
(Wassergehalt ca. 50 %, entsprechend ca. 5 Gew.-%
Katalysator bezogen auf eingesetztes D-Phenylglycin) wird
10 die Reaktionsmischung in einen 2 l Hydrierautoklaven
eingefüllt. Nach dreimaliger Inertisierung mit Stickstoff
wird zweimal mit Wasserstoff gespült, anschließend ein
Wasserstoffüberdruck von 8-10 bar eingestellt und die
Reaktionslösung auf 50-60°C erwärmt. Nach ca. 6-8 h ist die
15 Wasserstoffaufnahme beendet (theoretische H₂-Menge 44.4 l).
Die Hydrierapparatur wird entspannt und wiederum dreimal
mit Stickstoff inertisiert. Die noch heiße Reaktionslösung
wird über eine Filternutsche abgesaugt und der Katalysator
mit 200 ml VE-Wasser gewaschen. Das Filtrat wird bei 40-
20 60°C mit 50 %iger Natronlauge zunächst auf einen pH von 2-
2.5 eingestellt, wobei sich erste Kristalle bilden. Man
rührt für 15-30 min weiter bei diesem pH und stellt dann
mit 50%iger Natronlauge einen pH von 5-6 ein. Die
Reaktionsmischung wird im Eisbad auf eine Temperatur von 0-
25 10°C gekühlt, das Produkt über eine Filternutsche
abgesaugt, mit 300 ml VE-Wasser gewaschen und im
Trockenschrank bei 50-70°C i.Vak. getrocknet.

Der Katalysator kann ohne Aktivitätsverlust mehrmals wieder
eingesetzt werden.

30. Ausbeute: 100-102 g (95.8 -97.7 %)

^1H -NMR (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): δ (ppm) = 1-1.26 und 1.53-1.75 (jeweils m, zusammen 11H, Cyclohexyl-H), 3.02 (d, 1 H, α -H)

- 5 Die Enantiomerenreinheit des so hergestellten D-Cyclohexylglycins (bestimmt durch GC an chiralen Trennphasen) war in allen untersuchten Fällen identisch mit der Enantiomerenreinheit des eingesetzten D-Phenylglycins.

Beispiel 2:

Herstellung von L-Cyclohexylalanin

- 10 20 g (121 mmol) L-Phenylalanin werden in 200 ml VE-Wasser, 200 ml Isopropanol und 12.2 ml (146 mmol) 37 %-iger Salzsäure gelöst bzw. suspendiert. Nach Zugabe von 2 g des Pt/Rh-Katalysators 4 % Pt + 1 % Rh auf Aktivkohle (Wassergehalt ca. 50 %, entsprechend ca. 5 Gew.%)
- 15 Katalysator bezogen auf eingesetztes L-Phenylalanin) wird die Reaktionsmischung in einen 1 l Hydrierautoklaven eingefüllt. Nach dreimaliger Inertisierung mit Stickstoff wird zweimal mit Wasserstoff gespült, anschließend ein Wasserstoffüberdruck von 8-10 bar eingestellt und die
- 20 Reaktionslösung auf 50-60°C erwärmt. Nach ca. 6-8 h ist die Wasserstoffaufnahme beendet (theoretische H_2 -Menge 8.1 l). Die Hydrierapparatur wird entspannt und wiederum dreimal mit Stickstoff inertisiert. Die noch heiße Reaktionslösung wird über eine Filternutsche abgesaugt und der Katalysator
- 25 mit 50 ml VE-Wasser gewaschen. Das Filtrat wird zunächst i. Vak. eingeengt (weitgehende Entfernung des Isopropanols), der Rückstand dann mit 50 %iger Natronlauge auf einen pH von 5-6 eingestellt. Man kühlt auf eine Temperatur von 0-10°C ab, saugt das Produkt über eine Filternutsche ab,
- 30 wäscht mit 50 ml VE-Wasser nach und trocknet im Trockenschrank bei 50-70°C i. Vak..

Ausbeute: 19.5 g (94.2 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): δ (ppm) = 0.85-1.0 und 1.1-1.52 und 1.63-1.75 (jeweils m, zusammen 13H, Cyclohexyl-H und Cyclohexyl- CH_2), 3.3 (t, 1 H, α -H)

5 Beispiel 3:

Herstellung von (2R, 1'RS)-3-(3'-Piperidin)-alanin x 2 HCl
(2R,1'RS)-2-Amino-(3'-piperidin)-propansäure x 2 HCl)

20 g (120 mmol) 3-(3'Pyridyl)-D-alanin werden in 200 ml VE-Wasser, 200 ml Isopropanol und 12.2 ml (146 mmol) 37 %-iger Salzsäure gelöst. Nach Zugabe von 2 g des Pt/Rh-Katalysators 4 % Pt + 1 % Rh auf Aktivkohle (Wassergehalt ca. 50 %, entsprechend ca. 5 Gew.% Katalysator bezogen auf eingesetztes 3-(3'Pyridyl)-D-alanin) wird die Reaktionsmischung in einen 2 l Hydrierautoklaven
15 eingefüllt. Nach dreimaliger Inertisierung mit Stickstoff wird zweimal mit Wasserstoff gespült, anschließend ein Wasserstoffüberdruck von 8-10 bar eingestellt und die Reaktionslösung auf 50-60°C erwärmt. Nach ca. 4 h ist die Wasserstoffaufnahme beendet (theoretische H_2 -Menge 8.06 l).
20 Die Hydrierapparatur wird entspannt und wiederum dreimal mit Stickstoff inertisiert. Die noch heiße Reaktionslösung wird über eine Filternutsche abgesaugt und der Katalysator mit VE-Wasser gewaschen. Das Filtrat wird i. Vak eingedampft, mit 12 ml 37 %-iger HCl und 200 ml Isopropanol
25 versetzt und wieder eingedampft.

Ausbeute: 29 g (98.6 %), laut NMR Gemisch der Diastereoisomeren (2R, 1'S)- und (2R, 1'R)- 3-(3'-Piperidin)-alanin x 2 HCl

30 Beispiel 4:

Herstellung von L-Cyclohexylglycinol x HCl

27.4 g (200 mmol) L-Phenylglycinol werden in 220 ml 1 n Salzsäure und 200 ml Isopropanol gelöst. Nach Zugabe von 3 g des Pt/Rh-Katalysators 4 % Pt + 1 % Rh auf Aktivkohle (Wassergehalt ca. 50 %, entsprechend ca. 5.5 Gew.%)

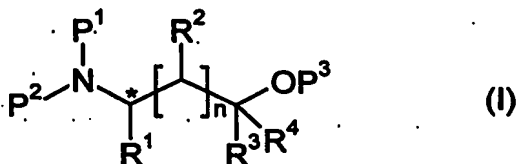
- 5 Katalysator bezogen auf eingesetztes L-Phenylglycinol) wird die Reaktionsmischung in einen 2 l Hydrierautoklaven eingefüllt. Nach dreimaliger Inertisierung mit Stickstoff wird zweimal mit Wasserstoff gespült, anschließend ein Wasserstoffüberdruck von 8-10 bar eingestellt und die
- 10 Reaktionslösung auf 50-60°C erwärmt. Nach ca. 6-8 h ist die Wasserstoffaufnahme beendet (theoretische H₂-Menge 13.4 l). Die Hydrierapparatur wird entspannt und wiederum dreimal mit Stickstoff inertisiert. Die noch heiße Reaktionslösung wird über eine Filternutsche abgesaugt und der Katalysator
- 15 mit VE-Wasser gewaschen. Das Filtrat wird zunächst i. Vak. weitgehend eingeeengt, der Rückstand dann in 300 ml Aceton aufgenommen und mit 100 ml MtBE versetzt. Man kühlt auf eine Temperatur von 0-10°C ab, saugt das Produkt über eine Filternutsche ab, wäscht mit MtBE nach und trocknet im
- 20 Trockenschrank bei 50°C i.Vak..

Ausbeute: 34.5 g (96.1 %)

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.95-1.2 und 1.55-1.75 (jeweils m, zusammen 11 H, Cyclohexyl-H), 2.8 (m, 1 H, CH-N), 3.45-3.5 und 3.6-3.65 (jeweils m, zusammen 1 H, CH₂-O),
- 25 5.25 (t, 1 H, OH), 7.95 (s, 3H, NH₃⁺).

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Hydrierung aliphatisch substituierter aromatischer oder heteroaromatischer Verbindungen, welche ein asymmetrisches C-Atom besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung in Gegenwart eines Platin-Rhodium-Mischkatalysators durchführt.
2. Verfahren zur Hydrierung des aromatischen Kerns von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

$n = 0, 1, 2$ sein kann

R^1 unsubstituierte oder substituierte $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl, $(\text{C}_7 - \text{C}_{19})$ -Aralkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aralkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl, $(\text{C}_3 - \text{C}_{18})$ -Heteroaryl, $(\text{C}_4 - \text{C}_{19})$ -Heteroaralkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_3 - \text{C}_{18})$ -Heteroaryl repräsentiert,

R^2 bedeuten H, OH, $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl, $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ -Alkoxyalkyl, $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl, $(\text{C}_7 - \text{C}_{19})$ -Aralkyl, $(\text{C}_3 - \text{C}_{18})$ -Heteroaryl, $(\text{C}_4 - \text{C}_{19})$ -Heteroaralkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_3 - \text{C}_{18})$ -Heteroaryl, $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl, $((\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl, $(\text{C}_3 - \text{C}_8)$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl,

R^3 bzw. R^4 bedeuten zusammen eine $=\text{O}$ -Funktion oder H bzw. $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ -Alkyl, $(\text{C}_6 - \text{C}_{18})$ -Aryl,

P^1 und P^2 stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe oder zusammen für eine bifunktionelle Aminoschutzgruppe,

P^3 Wasserstoff oder eine Hydroxyschutzgruppe bzw.

Carboxyschutzgruppe repräsentiert und
das mit * gekennzeichnete C-Atom ein asymmetrisches
ist,

dadurch gekennzeichnet, dass

5 man die Hydrierung in Gegenwart eines Platin-Rhodium-
Mischkatalysators durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und/oder 2,

dadurch gekennzeichnet, dass

10 man aromatischen Aminosäuren oder aromatisch
substituierte Aminoalkohole hydriert.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
3,

dadurch gekennzeichnet, dass

15 man im Katalysator ein Verhältnis von Platin zu
Rhodium zwischen 20:1 bis 1:1 (w/w) einsetzt.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
4,

dadurch gekennzeichnet, dass

20 der Katalysator in einer Menge von 0,1 bis 20 Gew.-%
bezogen auf die zu hydrierende Verbindung eingesetzt
wird.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

25 der Katalysator auf einem Trägermaterial adsorbiert
vorliegt.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden
Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

30 man die Hydrierung in Gegenwart von Lösungsmitteln
ausgewählt aus der Gruppe Wasser, Alkohole, Ether oder
Gemische derselben durchführt.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet, dass

man die Hydrierung bei Wasserstoffdrücken zwischen 1 und 100 bar durchführt.

5

9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

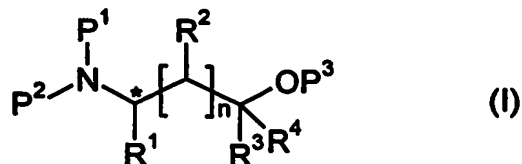
dadurch gekennzeichnet, dass

man die Hydrierung bei Temperaturen von 10°C bis 150°C durchführt.

10

Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf eine Verfahren zur Hydrierung von aromatischen bzw. heteroaromatischen Verbindungen und insbesondere auf die Kernhydrierung von Verbindungen der Formel (I).



Aromatischen Aminosäuren bzw. Aminoalkohole können mittels eines Platin-Rhodium-Mischkatalysators erfolgreich kernhydriert werden. Die Produkte finden u.a. als Mimetika in bioaktiven Peptidwirkstoffen Anwendung

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.